

ИНФОРМАЦИЯ

РОЛЯ НА БАКТЕРИОФАГИТЕ В ПТИЦЕВЪДНИЯ СЕКТОР



Инфекциите при домашните птици са икономически и здравен проблем в Европа и по света. Най-честите инфекции са свързани със салмонелоза, колибацилоза, кампилобактериоза и други. Разпространението на стада от домашни птици, положителни за *Campylobacter*, варира от 18% до 90%. В САЩ разпространението на заразените стада е близо 90%. Подобен процент на инфекция се наблюдава при салмонелата (около 75 – 90%) и *E. coli* (90 – 95%). Появата на *Clostridium perfringens* е основен проблем за птицевъдството, като някои оценки предполагат колонизация на 95% от пилетата, което води до клинични или субклинични инфекции. В САЩ годишните икономически загуби от инфекции със салмонела варират от 1,188 милиарда долара до над 11,588 милиарда долара, въз основа на приблизително 1,92 милиона случая. Подобни разходи се наблюдават и при други видове инфекции. През 2005 г. икономическите загуби в птицевъдството поради смъртност достигнаха 1 000 000 USD.

Инфекциите, причинени от тези патогени, често чрез птичи продукти, също са сериозен проблем за общественото здраве.

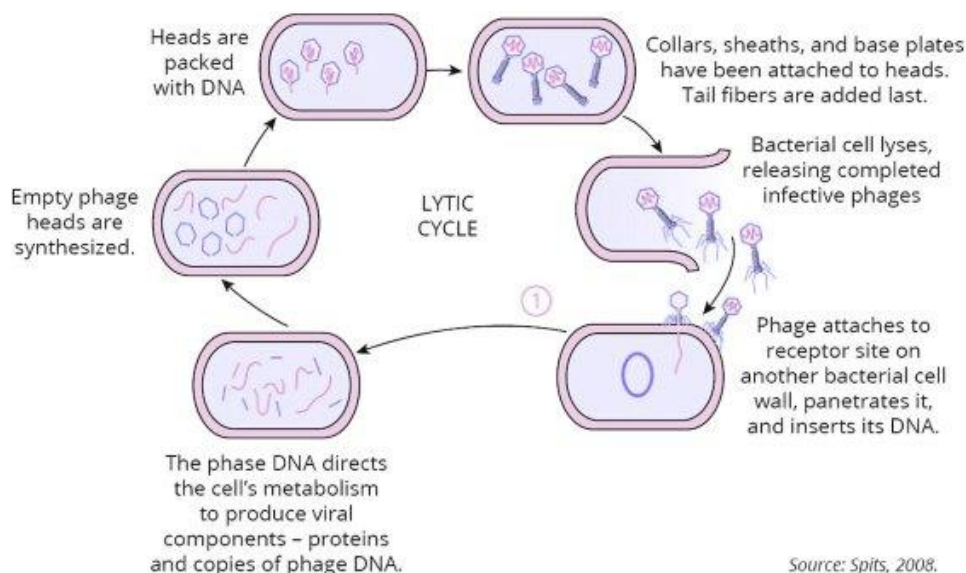
Прогресивното увеличаване на броя на устойчиви на много лекарства бактерии и пълната забрана на употребата на антибиотици в храните за животни в Европейския съюз (ЕС), както и частичната забрана в САЩ, доведоха до ръст на изследванията за използването на бактериофаги (фаги) за борба с бактериалните инфекции при хора и животни.

Високата степен на успеваемост и безопасността на фаговата терапия, в сравнение с антибиотиците, се дължи отчасти на тяхната специфичност срещу конкретни бактерии и способността да заразят само един вид, серотип или щам. Този механизъм не причинява унищожаване на коменсална бактериална флора. В момента фагите се използват с успех при хора и животни в целеви терапии за бавно лекуващи се инфекции. Те също са намират приложение в САЩ в елиминирането на патогени от повърхността на храни от животински и растителен произход. Във време на нарастваща антибиотична

резистентност на бактериите и произтичащите от това ограничения за употребата на антибиотици, **бактериофагите могат да осигурят алтернативно средство за елиминиране на патогените.**

Бактериалните инфекции на червата представляват предизвикателство в птицевъдството поради забраната за употреба на антибиотици за насърчаване на растежа. Бактериофагите предлагат голям потенциал като алтернатива на употребата на антибиотици в храните за животни. Те могат да бъдат изследвани и в борбата срещу бактериите, които са устойчиви на антибиотици, и да намалят риска от развитие и разпространение на резистентни на антибиотици бактерии.

Бактериофагите са вируси, които могат да заразят и убият бактериите. Настоящите изследователски усилия са насочени към използване на фаги за убиване на щамове от бактерии, за които се знае, че причиняват заболявания при домашните птици. Бактериофагите биха били много добър заместител на антибиотиците, тъй като механизмите им за разпознаване и унищожаване значително се различават от антибиотиците и по този начин ще заобиколят всяка резистентност, която бактериите са развили, вижте Фигура 1.



Фигура 1: Лизиране на бактериална клетка от бактериофаги

Освен това, когато се прилагат при животни, всяка бактериална резистентност, която може да възникне няма да пречи на антибиотичното лечение при хора. Освен това бактериофагите са сравнително лесни за производство и следователно доста евтини, освен това са и относително безопасно (не са токсични) и не влизат в еукариотни¹ клетки.

¹ Еукариотите (Eukaryota) са биологична империя организми, чиито клетки притежават ядро с ядрена мембрана, където е събран генетичният материал.



Бактериофагите са група от широко разпространени в природата вируси, чийто жизнен цикъл е строго свързан с бактериалната клетка. Те са облигатни бактериални паразити, тъй като им липсва клетъчната структура и ензимните системи, необходими за усвояването на храната, синтеза на протеини или изграждането на нови частици и като непълноценни организми могат да се размножават само в жива клетка.

Бактериофагите са открити от Twort (1915) като неидентифицирани молекули, които инхибират растежа на бактериите, но през 1917 г. D'Herelle е първият, който изолира и характеризира фагите и разработва първата фагова терапия срещу тиф при птици, предизвикан от *Salmonella Gallinarum* при пилета. Положителните резултати от използването на бактериофаги в борбата с бактериалните инфекции са допринесли за развитието на продукти от бактериофаги, които унищожават бактериите при лечение на заболявания, както при хора, така и при животни.

Таксономия на бактериофагите и жизнен цикъл

Критерият за таксономия на бактериофагите, прилаган от ICTV (Международен комитет по таксономия на вирусите, ЕС 48, Будапеща, Унгария, август 2016 г.), се основава главно на геномния тип и морфологията на вириона. Докладът на ICTV, базиран на геномни и протеомични методи, е използван за класифициране на фагите в 873 вида, 204 рода и 14 подсемейства. Трябва да се подчертае, че по-голямата част (около 96%) от известните фаги принадлежат към семейства *Myoviridae*, *Podoviridae* и *Siphoviridae*.



Основната им характеристика е наличието на един вид нуклеинова киселина като носител на генетична информация и капсид (главичка), изграден от структурни протеини. По отношение на структурата на ДНК бактериофагите могат да бъдат разделени на три групи: такива, съдържащи ДНК под формата на двойна спирала, такива с единична верига ДНК и фаги, съдържащи РНК. Повечето известни бактериофаги имат геном, състоящ се от двуверижна ДНК. Разграничават се два вида бактериофаги на базата на капсидната симетрия: изометрична (полиедрична) и спирална.

Предполагат се, че бактериофагите са най-разпространените форми на живот на Земята. До 2017 г. в базата данни INSDC бяха депозиран над 25 000 нуклеотидни последователности на бактериофаги. Това, че са толкова широко разпространени е важен фактор, улесняващ тяхното придобиване и характеризиране на тяхната годност за борба с бактериалните инфекции. Фагите са изолирани от всички естествени среди, включително отпадъчни води, отпадъци от хора и животни, естествени водни тела, почва, горски почви, хранителни продукти и други.

Фагите се категоризират въз основа на тяхната морфология (триизмерна форма, плеоморфна, полиедрична, икосаедрична, нишковидна, с глава или опашка или нишка), нуклеинова киселина (+ ssRNA, dsRNA, ssDNA, dsDNA), жизнен цикъл, бактериална мишена и строеж. Над 5000 фаги са изследвани с електронна микроскопия и повечето от тях (96%) имат опашки. Бактериофагите са класифицирани в много разрези и 15 семейства. Фагите с опашки представляват разред *Caudovirales*, който е разделен на семейства: семейства *Siphoviridae* (61% от опашатите фаги), *Myoviridae* (25%) и

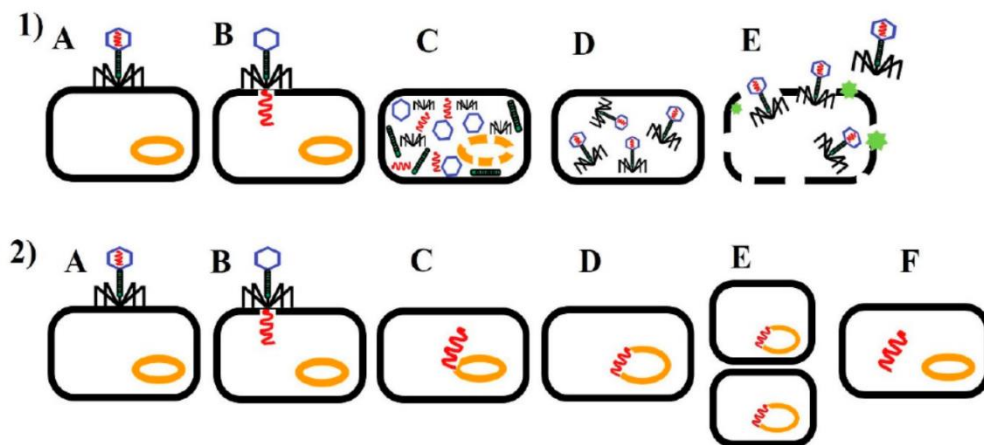
Podoviridae (14%). По-голямата част от фагите принадлежат към разред *Caudovirales* и имат широк спектър от изометрични глави, вариращи от 20 до 200 nm, което ги прави 1000 пъти по-малки от средната бактерия (0,5 – 20 μm).

Бактериофагите са облигатни паразити по бактериите, като използват бактериалната клетка за репликация. Репликацията на бактериофаги в много отношения е подобна на тази на еукариотните вируси. И двете включват адсорбция, проникване, репликация на нуклеинови киселини, образуване на вириони и освобождаването им от гостоприемниковата клетка. Въпреки това, в зависимост от взаимодействията им с бактериите и техния жизнен цикъл, те се делят на **два типа: литични** (вирулентни, продуктивни) и **лизогенни** (умерени, спящи) (Фигура 2). Определени бактериофаги имат способността да изпълняват както литични, така и лизогенни цикли (например фагът ламбда от *Escherichia coli*).

По време на **литичния цикъл** бактериофагът заразява целевата бактерия (жива бактериална таргетна клетка), репликира се в нея, убива бактерията чрез лизис и освобождава множество (20 – 200) или стотици до хиляди нови фаги. По време на литичния цикъл се извършва адсорбция на бактериофагите, чрез адхезия към бактериалната клетка и свързване на фаговите протеини с предварително разпознатите рецептори на повърхността на бактериалната клетка, като тейхоева и липотейхоева киселина за грам-положителни или LPS за грамотрицателни бактерии. Фазата на проникване включва разрушаване на клетъчната стена от фаговите ензими и проникване на генетичния материал в клетката гостоприемник. Следва фазата на репликация на нуклеинова киселина и протеини, съставляващи структурната част на капсида, докато репликацията на бактериалната ДНК се инхибира. Това е последвано от формирането и узряването на бактериофага, лизиса на бактериалната клетка и освобождаването на дъщерни фаги, способни да инфектират други клетки (фиг. 2, 1). В детайли, в края на литичния цикъл, фаговият протеин (холин) прави пори в цитоплазмената мембрана на бактерията и по този начин дава възможност на кодирания от фага ендолизин (наречен „лизин“) да получи достъп и хидролизира пептидогликановия слой. Това води до клетъчен лизис и освобождаване на потомствените фаги (произведени от бактерията гостоприемник), които могат да заразят други бактериални клетки, като по този начин повторят цикъла. Продължителността на целия цикъл може да варира и обикновено е от 20 - 40 минути до 1 - 2 часа. Примери за бактериофаги, с литичен цикъл, са фаги T1 и T4. Литичните фаги имат няколко потенциални приложения.

За разлика от това, **лизогенният цикъл** (фиг. 2, 2) не води до лизис на клетката гостоприемник и продукция на потомство. Вместо това води до директно интегриране на фагов генетичен материал в бактериалния геном и предаването му в нови клетки (след клетъчно деление). Репликацията на бактериофага е блокирана и геномът му навлиза в състояние на латентност. Спящият фаг е известен като профаг или ендегенен фаг (латентна форма на фаг). Това състояние може да бъде прекъснато спонтанно или в резултат на активиране от слънчева светлина, UV лъчение, алкилиращи агенти или някои антибиотици, като митомицин С. Примери за бактериофаги с лизогенен цикъл включват λ *Escherichia coli*; Mu с активност срещу *E. coli*, *Salmonella*, *Citrobacter* и *Erwinia*; MM1 *S. pneumoniae* и ϕ 11 *S. aureus*.

В зависимост от условията на околната среда и вида на бактериалната клетка има няколко различни пътища на фагова инфекция, включително хронична инфекция, псевдолизогения и абортивна инфекция. Не всички тези цикли завършват със смъртта на бактериалната клетка и репликацията на фаговите частици. В много случаи вирионите дъщери се произвеждат без индукция на лизис на бактериалните клетки и по този начин вирусни частици не се отделят извън клетката.



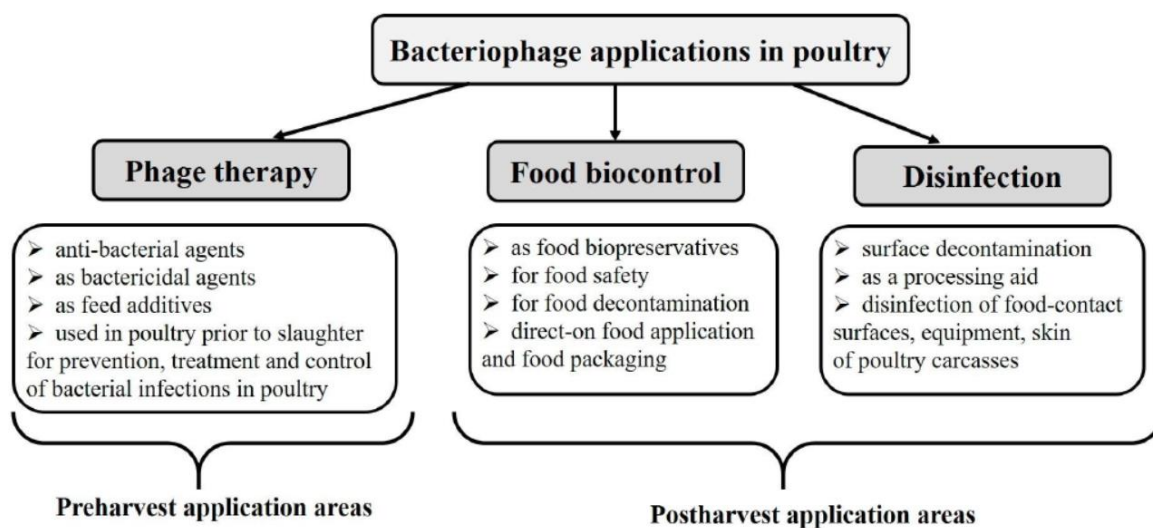
Фигура 2. Жизнен цикъл на бактериофага. (1) Литичен цикъл. (A) Прикачване: фагът се свързва с рецептор на повърхността на бактериалната клетка. (B) Проникване: фагът вкарва своята ДНК в бактериалната цитоплазма. (C) ДНК репликация и синтез на протеин: фагът поема функциите на бактериалната клетка и насочва синтеза към получаване на фагови ДНК копия и протеини. Бактериалната ДНК се разгражда. (D) Монтиране и опаковане: нови фагови частици се сглобяват в клетката гостоприемник. (E) Лизис: фагът произвежда ензим, който разрушава бактериалната клетъчна стена, причинявайки лизис и освобождавайки нови фаги. Бактериалната клетка гостоприемник е унищожена. Потомствените фаги могат да заразят други бактериални клетки и цикълът започва отново. (2) Лизогенен цикъл. (A) Прикачване: фагът се свързва с рецептор на повърхността на бактериалната клетка. (B) Проникване: влизането на фаговата нуклеинова киселина. (C) Интеграция на фаговата ДНК: след това фаговата ДНК се движи през цитоплазмата към бактериалната ДНК-гостоприемник и се интегрира в генома на гостоприемника. (D) Фаза на профага: фаговата ДНК се включва в бактериалния геном и се превръща в (неинфекциозен) профаг. (E) Профагът се репликира заедно с бактериалния геном. Бактериалната клетка се разделя и ДНК на профага се прехвърля в дъщерни клетки. (F) Понякога профагите могат да бъдат подтикнати да станат активни. ДНК на профага се изрязва от бактериалния геном и навлиза в литичния цикъл.

Бактериофагите показват специфичност за различни бактерии и проявяват силно бактерицидно действие срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии. Едновалентните фаги са специфични за един вид бактериални видове, но поливалентните фаги са в състояние да атакуват различни (два или повече) бактериални вида. Тяхната специфичност и обхват на активност се определят от наличието на рецептори, разположени на повърхността на бактериални клетки, сред които можем да различим LPS фрагменти, фимбрии и други повърхностни протеини. Повечето проучвания показват, че бактериофагите, насочени към грам-положителните бактерии, не са едновременно ефективни срещу грам-негативите. Бактериофагите кодират ендолизини (фагови лизини, хидролази), които участват в лизиса на бактериалната клетъчна стена (пептидогликанов слой) отвътре в края на репликацията (литичен цикъл), което води до освобождаване на вирусното потомство. Освен това, **фаговете ендолизини могат да унищожат пептидогликановия слой, когато се прилагат външно върху бактериалната клетка, и следователно могат да играят роля на ново антимикробно средство.** Екзогенната активност на ендолизините е особено ефективна срещу грам-положителните бактерии, тъй като те нямат външна мембрана, за разлика от грам-негативите.

Граμ-отрицателните бактерии се диализират, тъй като външната мембрана блокира достъпа на ендолизин до пептидогликан. Може да се постигне ендолизин-медиран външен лизис на грам-отрицателни бактерии, обаче чрез използване на пермеабилзиращо средство. От една страна, селективната способност на фагите да атакуват определени бактерии позволява селективно елиминиране на патогенни бактерии, но от друга страна ограничава използването им за терапевтични цели.

През последните десетилетия се съобщава за появата на мулти резистентни на антибиотици бактерии (MDR) в резултат на твърде често срещаната и честа употреба на антибиотици в хуманната и ветеринарната медицина, както и в промишлеността и селското стопанство. Освен това MDR може да се предава от животни, които

произвеждат храна, на хора чрез директен контакт между животни и животни, или по хранителната верига и околната среда. Предвид загубата на животоспасяващи антибиотици и липсата на нови, изследователите са започнали търсенето на алтернативни средства за борба с бактериални патогени, като ваксини, пробиотици, пребиотици, бактериофаги, наночастици, антимикробни пептиди (AMPs) или анти-вирулентни съединения. Има експлозия от научни изследвания и интерес към използването на бактериофаги във ветеринарната медицина за птиците и в птицевъдството. Така от своя страна на световния пазар се появиха нови компании, разработващи препарати от бактериофаги. Примери за приложения на фаги в отглеждането, преработката и производството на птици са показани на Фигура 3.



Фигура 3. Примери за приложение на фаги в птицевъдството.

Фаготерапия на бактериални инфекции при домашните птици

Притесненията за общественото здраве увеличават вниманието към патогени, като *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Salmonella enterica* подвид *enterica* serovar Enteritidis (*S. Enteritidis*), *Salmonella enterica* подвид *enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) и устойчив на метицилин *Staphylococcus aureus* (MRSA), поради риска, който птиците представляват като източник на тези патогени. Повечето научни разработки са насочени към ефикасността на бактериофагите за намаляване на броя на бактериите и контрола на бактериалните инфекции при домашните птици, които са зоонотични и оказват значително влияние върху общественото здраве. Според неотдавнашен доклад на Европейския орган за безопасност на храните (ЕОБХ, EFSA) и Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) (2019), кампилобактериозата, последвана от салмонелоза, инфекция с произвеждащ Shiga-токсин *E. coli* (STEC), и йерсиниоза са били най-често съобщаваните зоонози в Европейския съюз (ЕС), като значителен процент от изолатите, заплаха за хората и животните, са резистентни към наличните антибиотици, частично в резултат на широкото им използване при лечение на болести при хора и животни. **Поради ограничената им способност да убиват бактерии, само литичните бактериофаги са подходящи за фагова терапия, прилагана за лечение на бактериални инфекции. Бактериофагите са много по-специфични, отколкото антибиотиците.** Трябва да се отбележи, че антибиотичното лечение убива не само патогенните бактерии, но и засяга нормалната чревна микробиота, което потенциално води до дисбиоза, имunosупресия и по този начин до вторични инфекции. Следователно

новите лечения с бактериофаги представляват отлично средство за лечение на бактериални инфекции при домашните птици.

Различни фактори определят ефикасността на фаговата терапия при животни; стабилността на фага в гостоприемника, броя и концентрацията на дозата, фазата на развитие на животното и вирулентността - което е важна характеристика, определяща способността на фага да индуцира литичния цикъл в бактерията гостоприемник. Бактериофагите са много специфични. Тъй като те са много специфични, може да са необходими повече от един фаг за елиминиране на различни щамове на един и същ патоген. В съответствие с това някои бактерии могат да избягат от фаговата инфекция чрез липса на експресия и мутации (промени) на местата на залавяне на фагите. Възможно решение е прилагането на добре подбрани фагови коктейли, съдържащи множество фаги.

Таблица 1 показва примери за търговски продукти от бактериофаги.

Таргетна бактерия	Име на продукта	Производител	Бактериофаги	Бележки
Salmonella	Bafasal®	Proteon Pharmaceuticals (Łódź, Poland)	3 phages: 3ent1, 8sent65 and 8sent1748, mixed in equal concentration	одобрена фуражна добавка за употреба при домашни птици за елиминиране или предотвратяване на инфекция със салмонела в храносмилателния тракт може да се добави към питейна вода
Salmonella Gallinarum, Salmonella Pullorum	Biotector® S	CJ Cheil Jedang Research Institute of Biotechnology (Seoul, South Korea)	nd	може да се прилага върху храни за животни за контрол на салмонелата при домашните птици
Salmonella enterica	Salmo Fresh™	Intralytix Inc. (Columbia, MD, USA)	6 lytic phages	за третиране на храна, одобрен от FDA, със статут на GRAS
Salmonella enterica	SalmoPro®	Phagelux (Montreal, QC, Canada)	2 phages: BP-63, BP-12	за използване като средство за антимикробна обработка за контрол Салмонела върху храната, когато се прилага върху хранителни повърхности до 108 PFU/g храна FDA одобрен, получи статут на GRAS
Salmonella	Salmonex™ (PhageGuard)	Micreos Food Safety BV (The Netherlands)	2 phages	за употреба като антимикробно средство върху хранителни продукти за контрол на Салмонела в храна при норма на приложение до 108 PFU/g може да се пръска локално или да се добавя към охладена вода в резервоара FDA одобрен, получи статут на GRAS
Salmonella	PhageGuardS™	Micreos Food Safety BV (Wageningen, The Netherlands)	2 phages: Fo1a and S16	фагов разтвор на водна основа може да се прилага чрез пръскане, потапяне насочени към елиминиране на салмонела в хранителните продукти може да се прилага върху прясно птиче месо или предварително при мляно на месо или при опаковане на месо за обеззаразяване на повърхности FDA одобрен, получи статут на GRAS
Salmonella	BacWash™	OmniLytics Inc. (Sandy, UT, USA)	nd	за дезинфекциране на повърхности
Salmonella	SalmoFREE®	Sciphage (Bogotá, Colombia)	6 lytic phages	За лечение и контрол на салмонела и в птицефермите
Escherichia coli O157:H7	EcoShield™	Intralytix Inc. (Columbia, MD, USA)	3 lytic phages: ECML-4, ECML-117, ECML-134 in the Myoviridae family isolated from the environment 1010 PFU/mL in PBS, pH 7.4	за третиране на храна FDA одобрен, получи статут на GRAS

Escherichia coli O157:H7	Ecolicide PX □	Intralytix Inc. (Columbia, MD, USA)	nd	за интервенции преди клането прилага се върху кожа на живи животни за намаляване на замърсяването преди навлизането на животните в преработвателното съоръжение в кланицата
Listeria monocytogenes	ListShield™	Intralytix Inc. (Columbia, MD, USA)	6 phages: LIST-36, LMSP-25, LMTA-34, LMTA-57, LMTA-94, LMTA-148	хранителен биоконсервант за третиране на храна за използване като помощно средство за преработка на храни FDA одобрен, получи статут на GRAS
Listeria monocytogenes	Listex™ P100 (PhageGuard)	Micreos Food Safety BV. (Wageningen The Netherlands)	Phage P100	прилага се чрез пръскане или потапяне хранителен биоконсервант за да се предотврати замърсяването с листерия върху хранителни продукти и съоръжения за преработка на храни. може да се прилага върху RTE месо FDA одобрен, получи статут на GRAS

FDA (Американска администрация по храните и лекарствата); GRAS (общо признат за безопасен); PFU (единици за формиране на плаки); RTE (готово за консумация); nd (няма данни).

Ефективността и безопасността на фаговата терапия в сравнение с антибиотиците се дължи отчасти на спецификата на бактериофагите за конкретни бактерии, проявяваща се като способността да се заразят само един вид, серотип или щам. По време на лечението се извършва самовъзпроизвеждане на бактериофаги, което елиминира необходимостта от прилагането им многократно. Друго предимство на фагите е, че те не могат да се свързват и да се размножават в еукариотни клетки, което причинява намаляване на техния титър, свързано с подчертано намаляване на броя на патогенните бактерии, индуциращи дадена инфекция в организма. Също толкова важно предимство е, че фагите не са токсични, тъй като повечето от тях са съставени главно от протеини и нуклеинови киселини.

Въпреки многобройните си предимства, **използването на фаговата терапия е значително ограничено**, отчасти защото единичните бактериофаги не могат да се използват за борба с широкоспектърни инфекции. В много случаи е необходимо комплексно идентифициране и характеризизиране на етиологичния агент. Освен това, не всички бактериални вируси отговарят на критериите за употреба при лечение, особено лизогенни фаги, които кодират гени на бактериални токсини и по този начин трансформират безобидни бактерии в патогенни. Те могат също да участват в прехвърляне на лекарствена резистентност към бактерии. Друго неблагоприятно явление при фаговата терапия е, че фагите могат да бъдат изчистени от ретикулоендотелната система, намалявайки техния полуживот в организма и ограничавайки ефективността на лечението.

Огромно количество инфекции при хората се индуцират от болнични щамове на бактерии и бактерии, които са придобили черти на резистентност в естествената среда. Фаготерапията намира приложение при лечението на бактериални инфекции в дерматологията, стоматологията, отоларингологията, офталмологията, гинекологията, педиатрията, гастроентерологията, урологията и пулмологията. Употребата на бактериофаги за лечение на инфекции при хора има висока степен на успех (около 85%), особено в случай на смесени инфекции, предизвикани главно от *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и устойчиви на ванкомицин ентерококи.

Приложение на фаги в биоконтрола и терапевтичен дизайн

Фаготерапиите също са ефективно средство за премахване на бактериални инфекции при различни видове животни. Бактериофагите също се оказали успешни при

лечението на заболявания при домашните птици. Една от целите на фаговата терапия при животни е да се оцени годността на бактериалните вируси за контрол на патогени, които имат важно влияние върху производителността и здравето на животните. Фагите, използвани при лечението, са били ефективни за предотвратяване на инфекции и за лечение на колибактериоза при домашните птици. Положителни резултати с висок успех при елиминиране на патогени също са получени при борба с инфекции, предизвикани от различни серотипове на салмонела при дивечови птици, като *Enteritidis* и *Typhimurium*, както и кампилобактериоза при домашните птици, особено инфекции, предизвикани от *Campylobacter jejuni* и *C. coli*. Ефективността на фаговата терапия също е потвърдена при инфекции на пилета бройлери от анаеробни *Clostridium perfringens* по време на некротичен ентерит.

Салмонелоза

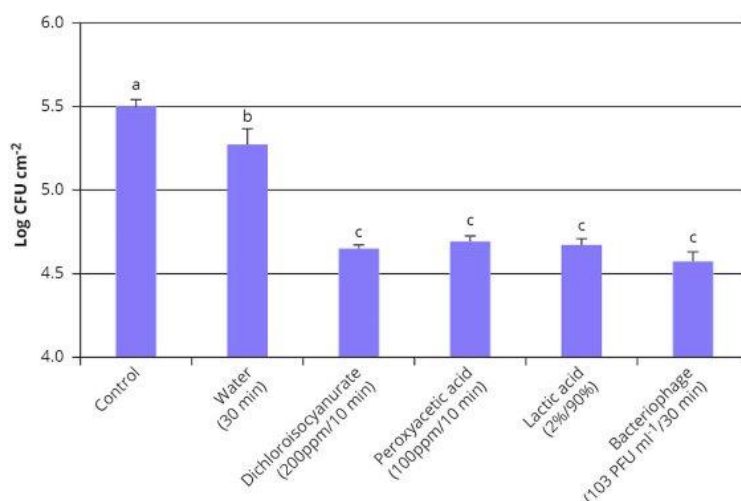
Терапевтичната ефективност на фагите се определя от техния висок литичен титър, формата и вида на приложение и периода на приложение. Дългосрочната употреба на фаги при домашни птици се оказва умерено ефективна за намаляване на броя на салмонелите, колонизиращи храносмилателния тракт. Както е показано от Fiorentin et al., еднократно перорално приложение на коктейл от фаги (CNPSA1, CNPSA3 и CNPSA4) в доза 1011 PFU намалява появата на щамове *Salmonella* Enteritidis с 3,5 log единици. Авторите потвърдиха, че прилагането на еднократна доза от фагова суспензия с висок титър е високоефективно за намаляване на популацията на патогенни бактерии в храносмилателния тракт, за разлика от дългосрочното приложение на по-нисък титър.

Положителен ефект от фаговата терапия се наблюдава и при борба с хоризонтални инфекции, индуцирани от щамове на *S. Gallinarum* в стада кокошки носачки. Лечението с използване на бактериофаги като хранителна добавка за пилета, които имат контакт със заразени индивиди, доведе до смъртност само 5%, в сравнение с 30% в групата, която не е получила фагова терапия.

Ефективността на фаговата терапия може също да зависи от индивидуалните антибактериални свойства на даден бактериофаг и от адаптивните механизми на бактериите. Проучване на Andreatti Filho et al. показва, че използването на избрани бактериофаги в перорално прилаган коктейл за предотвратяване на колонизацията от *S. Enteritidis* щамове в домашни птици е ефективно само за кратко време (около 48 часа), без дългосрочен защитен ефект, което отчасти се дължи до придобиване на резистентност към бактериофага от бактериите. Всички лечения доведоха до значително 6-log редукция на щамове *Salmonella* Enteritidis, изолирани от цекума, за 24 часа в сравнение с нелекуваните контроли, но не са наблюдавани значителни разлики на 48 часа след лечението.

Изглежда обещаващо, че широк спектър от литична активност срещу три серовара на салмонела - *Enteritidis*, *Typhimurium* и *Nadar* - са получени при 36-дневни пилета бройлери, при които е отбелязано значително намаляване на концентрацията на бактерии след експериментална инфекция с тези серовари, с 2 – 4 log единици. Авторите предполагат, че коригирането на условията на лечение може да направи възможно използването на само един или два бактериофага, а не повече. В друго проучване, Ahmadi et al. демонстрира 100% ефикасност при елиминиране на щамове *S. Enteritidis* от сливиците на 33-дневни пълпъдъци, 6 часа след перорално приложение на 100 ml от суспензия от бактериофаги от 109 до 1010 PFU ml⁻¹. Трябва да се отбележи, че всички птици са получавали суспензията на бактериофага за 3 дни, а терапевтичният ефект е забележим в рамките на 6 часа след експерименталната инфекция. Авторите също потвърдиха, че това лечение има профилактичен ефект при пълпъдъци, приемащи 100 µl от 106 PFU ml⁻¹ бактериофаги орално в продължение на 3 дни, веднъж на всеки 24 часа, преди орално предизвикване със 100 µl от 1,2 × 10⁹ CFU ml⁻¹ *S. Enteritidis*.

Значителна превенция на колонизацията от щамове *S. Enteritidis* се наблюдава за период от 7 дни със скорост 20% в сравнение с контрола (100% колонизация).



Фигура 2 - Намалване на броя на *S. enteritidis* в пилешката кожа, третирана с бактериофаги и химически агенти.

Други проучвания показват, че бактериофагите могат да се използват в комбинирано лечение с други препарати, както е показано от значителен (около 80%) синергичен антибактериален ефект на търговски орален пробиотичен препарат, приложен заедно с бактериофагов „коктейл“ от фаги S2a, S9 и S11 ($5,4 \times 10^6$ PFU/0,5 ml/птица) на възраст 4, 5 и 6 дни и на възраст 8, 9 и 10 дни за борба с инфекциите със *S. Typhimurium* при бройлери. Авторите показват, че пилетата, лекувани с пробиотик и бактериофаги, имат 10 пъти по-малко бактерии в илеума, цекума, черния дроб и далака, отколкото нелекуваните инфектирани пилета.

В друго проучване, едновременно приложение на три фага (MOI 103) при 108 PFU/ml/доза на 6-дневна възраст (две дневни дози) чрез аерозолен спрей и пробиотици, прилагани на възраст от 1 ден чрез спрей, последвано от орална инокулация с $2,95 \times 10^5$ CFU/ml при пилета на седем дни, като резултат е дало намалена честота на салмонела и чревна колонизация на салмонела, което води до пълно елиминиране на смъртните случаи при пилета бройлери, причинени от инфекция със *Salmonella Enteritidis*. Подобни резултати са получени при инхибиране на хоризонтална инфекция със салмонела след прилагане на суспензия от бактериофаги в количество от 105 и 10 PFU/g като хранителна добавка за пилета, инфектирани с 5×10^7 CFU бактерии. Различните групи птици са били третирани с различни титри бактериофаги, съдържащи се във фуражната добавка в продължение на 21 дни след инфектиране със *Salmonella Enteritidis*. Тези превантивни мерки значително инхибират репликацията на патогени в храносмилателния тракт на пилетата. Този ефект обаче се наблюдава главно при пилета, лекувани с бактериофаги при концентрации от 109 PFU/mL, които се сравняват само с положителните контролни групи. Авторите също така предполагат появата на хоризонтално предаване на щамове *Salmonella Enteritidis*, което се потвърждава от значително намалване на броя на пилетата, лекувани с бактериофаги, при концентрации от 107 и 109 PFU/g 1 седмица след третирането в сравнение с нелекуваните пилета. Въпреки това, няма значително намалване на броя на салмонелите след две и 3 седмици лечение в сравнение с положителната контролна група. И в много случаи ефикасността на фаговата терапия трябва да бъде увеличена чрез използване на висок титър бактериофаги, за да се намали колонизацията от салмонела чрез пасивно предаване.

Colibacillosis

Фаготерапията също се е доказала като ефективно терапевтично средство в борбата с патогенните щамове на *Escherichia coli*, по-специално за предотвратяване на развитието на колибацилоза, която първоначално се развива в дихателните пътища и въздушните торбички и след това приема формата на сепсис, причинявайки значителна смъртност при домашните птици. Фаговите суспензии, прилагани директно във въздушния сак при 3-дневни птици в диапазон от титри от 10⁶ до 10³ PFU за лечение на инфекции с *E.coli*, значително намаляват смъртността съответно до 5% и 25%.

Подобни резултати са получени след инокулиране на бактериофагова суспензия в питейната вода на птици на възраст 1 седмица (10³ или 10⁴ PFU бактериофаги на ml), последвано от инфектиране във въздушния сак със 10³ CFU фази на *E. coli*. Смъртността е намалена съответно до 25% и 5%. Не се наблюдава смъртност при пилета, третирани със 10⁸ PFU от бактериофага на *E. coli*.

Бактериофагите също са показали висока ефективност при **лечение на сепсис и менингит** при новоизлюпените и 3-седмични пилета, заразени мускулно и интракраниално със щам на *E. coli*. Смъртността при нелекуваните пилета е била 100%, докато интрамускулното приложение на фаг R при титри 10⁴ и 10⁶ PFU елиминира напълно смъртта при пилета в групата на лекуваните птици. Друг положителен ефект от лечението е липсата на видими клинични симптоми. При пилетата, интракраниално заразени с *E. coli*, прилагането на по-висока доза от фага, в титър 10⁸ PFU, напълно защитава птиците срещу развитието на инфекция. Интрамускулно приложение (в различни мускули) на фаг R при титър 10⁶ PFU доведе до липса на заболяемост или смъртност при всички пилета. Прилагането на по-ниски дози от 10⁴ PFU на фага след инфектиране с *E. coli* също осигури значителна защита, което показва, че фагът се е размножил *in vivo*. Прилагането на фаги в по-ниски дози, напр. 10² PFU, не представи статистически значима защита срещу инфекция с *E.coli*.

Сравнение на лечението с бактериофаги и антибиотици при пилета бройлери е демонстрирано от Xie et al., 2005. Резултатите от това проучване показват, че фаг Esc-A е толкова ефективен (дори по-добър), колкото антибиотика хлоромидетин. В следващото си изследване те откриват също, че пилетата, лекувани с фаг, показват устойчивост към други чревни заболявания, като инфекциозен бурзит, като предполагат, че поради високата си специфичност, фагите не засягат други полезни микроби, като по този начин поддържат благоприятен чревен микроекولوجичен баланс.

Ефикасността на бактериофаги срещу *E. coli* е доказана и в проучването на Huff et al., 2002. В това проучване смъртността на пилетата бройлери намалява от 85% при птици, инфектирани със 10⁴ CFU от *E. coli* до 35% при смесване със 10⁴ PFU на бактериофага, и смъртността не настъпва при смесване със 10⁸ PFU на бактериофага. Авторите също така демонстрират, че бактериофагите, приложени на птиците интрамускулно, имат способността да проникват през кръвно-мозъчната бариера и потвърдиха, че бактериофагите имат профилактичен ефект в допълнение към терапевтичния ефект.

При птици на възраст 3 седмици ефективна защита срещу заболяемост и смъртност след вътречерепна инокулация с *E. coli* е получена само след прилагане на 10⁸ PFU на фага. Само при по-младите птици беше получена статистически значима защита след прилагане на 10⁶ PFU на фага. Прилагането на суспензия 1 - 2 дни преди експериментална инфекция с *E. coli* при пилета намалява смъртността със 70%, както и интензивността на хода на инфекцията. Употребата на бактериофаги при титри 10⁴ - 10² PFU под формата на аерозол при пилета със симптоми на колибацилоза значително намалява смъртността на пилетата и предотвратява инфекции при други птици.

Аерозолното приложение на бактериофага SPR02 в титър 108 PFU/mL, комбинирано с инфектиране със 104 CFU/mL *E. coli*, напълно защитава птиците срещу инфекция. Когато тези фаги при 104 PFU/mL са смесени със 104 CFU/mL *E. coli*, смъртността е значително намалена до 35%.

Авторите предполагат също, че подобни ефекти, предотвратяващи ранното развитие на колибацилоза при пилета, се получават чрез прилагане на бактериофагова суспензия в яйце. Авторите също така демонстрират, че ефектът от този вид лечение с бактериофаги е съпоставим с лечението с енрофлоксацин и предполагат, че комбинация от лечение с енрофлоксацин и бактериофаг може да бъде ефикасна и полезна за контролиране на колибацилозата.

Освен бактериолитичната активност, ефективността на бактериофагите се определя и от мястото и начина на приложение на препарата. Според Huff et al. **бактериофагите трябва да се прилагат директно на мястото на инфекция**, което е потвърдено по време на лечението на инфекции с *E. coli* във въздушните торбички на пилета. Прилагането на бактериофаги орално с питейна вода се оказва неефективно при лечение на инфекцията и намаляване на клиничните симптоми. Когато суспензията се инжектира директно във въздушния сак, се получава ефективен защитен ефект, проявяващ се като липса на клинични симптоми. Това лечение значително намалява смъртността от 50% на 20%, когато се прилага веднага след инфектирането, но има малка ефективност, когато се прилага 24 или 48 часа след инфектирането. Интрамускулното инжектиране на бактериофаги значително намалява смъртността от 53% на 17%, 46 на 10% и 44 на 20%, когато се прилага незабавно, 24 часа или 48 часа след инфектирането, съответно.

Подобен ефект, елиминиращ симптомите на заболяване при **респираторни инфекции на *E. coli* при домашни птици**, е получен при пилета бройлери на възраст от 10 дни до 2 седмици след многократно прилагане на двуфазова суспензия (SPRO2 и DAF6) суспензия в аерозолна спрей форма след заразяване с *E. coli* от инжектиране на 104 CFU в гръдния сак. Авторите наблюдават най-добрата обща защита след аерозолна обработка с фагови титри $2,6 \times 10^8$ и $2,35 \times 10^9$ PFU/mL за SPR02 и DAF6, съответно. Проучването установява значителен спад в смъртността, вариращ от 20% и 27% в сравнение с пилета, нелекувани с бактериофаги, но смъртността все още е висока.

При септична форма на колибацилоза интрамускулното приложение се оказва по-ефективно от аерозолното приложение, особено в началната фаза на сепсис. В друго проучване на пилета бройлери, Huff et al. демонстрират профилактичен ефект от прилагането на бактериофагова суспензия под формата на еднократна интрамускулна инжекция на два различни бактериофага (109 PFU/mL) в комбинация с енрофлоксацин, прилаган в питейна вода веднага след заразяване с *E. coli*. Смъртността намалява значително до 15% в сравнение с нелекуваните птици, инфектирани от *E. coli* (68%).

Авторите също така демонстрират **значителен синергичен защитен ефект при пилета, които получават както бактериофага, така и енрофлоксацина**. Тъй като колибацилозата при домашните птици се развива в дихателната система, някои изследвания предполагат, че бактериофагите трябва да се прилагат под формата на аерозол като превантивна мярка 1 – 3 дни преди очакваната инфекция, напр. транспортиране или прехвърляне в нова среда. Честотата на заболяването при пилета на 7 дни, лекувани с фагов аерозол през първите няколко дни след експерименталната инфекция, е паднала под 10%, докато смъртността при пилетата, които не са получавали аерозола, е била 60%.

Проучване на Oliveira et al. потвърждава, че индуцираната от колибацилоза висока заболеваемост и смъртност при домашните птици може да бъде значително намалена

чрез аерозолно пръскане на сградите/халетата с коктейл от бактериофаги и перорално приложение на бактериофаги. В това проучване 1 ml от фаговата суспензия с висок титър $1,0 \times 10^9$ PFU/ml и по-нисък титър $5,0 \times 10^7$ PFU/ml от фаги phi F78E, F258E и F61E се разпределя в устата на птиците със спринцовка и чрез напръскване директно в човката, чрез накрайник за пулверизиране, за да се освободи 1 ml на фина капка. Непосредствено след фаговото приложение пилетата се заразяват с патогенна суспензия на *E. coli*. Резултатите също демонстрират защитен ефект на бактериофагите срещу ново колонизиране от *E. coli* щамове в дните след инфектирането. Проучването потвърждава терапевтичната ефективност на един от фагите, phi F78E, прилаган перорално и чрез спрей при 1×10^9 PFU/mL, което води до средно намаляване на смъртността с 25% и намаляване на заболяемостта при пилетата с 41,7%.

Директното или аерозолно приложение на бактериофаги при домашни птици и оценка на техния терапевтичен ефект е обект на проучване в много изследователски центрове. Проучване на El-Gohary et al. демонстрира, че бактериофаговото третиране на постелята чрез разпръскване на 200 ml бактериофагов препарат с титър 8×10^8 PFU/mL на повърхността на $3,9 \text{ m}^2$ значително намалява смъртността на мъжките пилета бройлери (на възраст около 2 - 3 седмици) от колибацилоза в резултат на излагане на *E. coli* в постелята, дори когато птиците са били изложени на студов стрес и освен това намалява изхвърлянето на патогена от стадата.

Кампилобактериозата

Потенциалните приложения на фаговата терапия срещу бактериите *Campylobacter* могат да предложат алтернативно средство за елиминиране на бактериите в храносмилателния тракт на птиците. Това се отнася по-специално до инфекции, предизвикани от *Campylobacter jejuni* и *C. coli*, които представляват 80% от бактериите, колонизиращи храносмилателния тракт на домашните птици. Един от първите опити за използване на бактериални вируси срещу бактерии *Campylobacter* е проучване на Wagenaar et al., в което колонизацията от *C. jejuni* е инхибирана при пилета на възраст 10 дни и възрастни птици, първо с 2, а след това с 1 log. Пилетата бройлери получават фаги чрез орално прилагане от 7 до 16 ден при различни титри, вариращи от 4×10^9 до 2×10^{10} PFU и орално биват инфектирани с 1×10^5 CFU на *C. jejuni* на 10 ден.

Авторите потвърждават, че фаговото лечение преди бактериално заразяване не предотвратява, но може да забави бактериалното колонизиране. Въпреки това, пилетата, получаващи фаги след колонизацията на *C. jejuni*, показват незабавно намаляване на 3-log в броя на CFU. Трябва да се подчертае, че бактериите не са били напълно елиминирани при това проучване, което е основният проблем при използването на фагова терапия за елиминиране на щамове *Campylobacter* при домашните птици.

В друго проучване, проведено в Университета на Нотингам във Великобритания върху пилета на възраст 25 дни, след прилагане чрез орално извличане на бактериофаги CP34 или CP8, изолирани от околната среда срещу *C. jejuni* щамове HPC5 и GPC8, получени от птици и хора, съществено, но краткотрайно намаляване на броя на бактериите е получено в червата на заразените птици, вариращо от 0,5 до 5 логаритмични единици. Значително намаление на общия брой на бактериите *Campylobacter* в горния и долния храносмилателен тракт е получено при прилагане на бактериофаги в концентрация 107–9 PFU. Изследване, оценяващо ефекта на бактериофагите върху броя на *Campylobacter jejuni* в цекума при пилетата бройлери също потвърди значително ($P < 0,001$) намаление на общия брой бактерии до стойност от 105,1 CFU/g, в сравнение с пилетата, които не са били лекувани с бактериофаги (средна плътност на бактерии 107 CFU/g). Подобно намаляване на броя на *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli* при заразени птици се получава след прилагане на суспензия на бактериофаг CP220 при титри 107 и 109 PFU/ml за 5 дни. Намаляване

на бактерията *C. jejuni* се наблюдава само 48 часа след инжектирането на фага, докато в случай на *C. coli* се получава значително намаляване на броя на заразените птици след прилагане на бактериофагова суспензия с плътност 10⁹ PFU. Трябва да се подчертае, че процентът на птици, резистентни към втора инфекция с *Campylobacter*, е много нисък, около 2%.

Използването на суспензия от бактериофаги, специфични за бактериите *Campylobacter jejuni* и *C. coli* във водата или фуражите на пилета бройлери, предизвиква значително намаляване от близо 2 log₁₀ CFU/g при колонизация от двата вида бактерии. Освен това, за разлика от по-ранните изследвания, бактерицидният ефект на фагите се поддържа повече от 7 дни, което позволява прилагането на суспензията на всеки етап от производствения цикъл. Превантивното лечение забавя, но не пречи на колонизацията. Нивата на *C. jejuni* първоначално са с 2 log единици по-ниски, отколкото в контролите, а след това се стабилизират на 1 log единица по-ниско, отколкото в контролите.

От друга страна, използването на бактериофаги за предотвратяване на колонизацията от *Campylobacter* spp. в току-що излюпените пилета бройлери са само частично успешни. Прилагането перорално на фагова суспензия с 0,4 до 2 × 10¹⁰ PFU/mL фаг 71 при 10-дневни пилета бройлери първоначално намалява общия брой бактерии, но колонизацията от патогени се появява отново в рамките на 24 часа. Цитираните изследвания показват също, че резистентността на *Campylobacter* spp. за конкретни фаги е около 4%. Поради тази причина авторите предлагат да се създаде комбинация от няколко бактериофага, специфични за *Campylobacter*, за които *in vitro* изследванията показват, че подобряват ефективността на фаговата терапия.

Клостридиоза и листериоза

Показано е, че фаговата терапия е ефективна в случай на инфекция на пилета бройлери с анаеробни *Clostridium perfringens*, предизвикващи некротичен ентерит. Бактериалните токсини, произведени от тази бактерия, са отговорни за генерализирането на болестния процес, предизвикват намаляване на приема на фуражи и инхибират растежа. Перорално приложение при пилета на различна възраст на суспензия на коктейл (INT-401) от 5 различни фаги за *C. perfringens* (CPAS-7, CPAS-12, CPAS-15, CPAS-16 и CPLV-42) при титри на 10⁵ PFU/ml, с храна или вода или чрез перорално приложение и пулверизиране, доведе до значително намаляване ($P \leq 0,05$) на смъртността по време на експеримента от 0 до 42 дни в сравнение с групата на нелекувани птици. Подобрява се наддаването на тегло при пилетата. Трябва също така да се подчертае, че лечението се оказва по-успешно в намаляването на смъртността, отколкото ваксина, дезактивирана с формалин, съдържаща алфа токсин *C. perfringens*. **Цитираното проучване потвърди високата ефективност на бактериофагите при контролиране на некротичния ентерит при домашните птици.**

Освен цели фаги, **фаговите ензими** (ендолизини и муреолитични ензими), включително муреин хидролаза, заслужават особено внимание като добавъчен елемент в борбата с инфекциите, предизвикани от *C. perfringens*. Тези ензими, свързвайки се директно с пептидогликаните на клетъчните стени на грам-положителни бактерии, причиняват бърза лиза на тези бактерии, включително клетки, заразени с бактериофаги, което ускорява тяхното унищожаване. Едновременна употреба на бактериофагови препарати и ендолизини срещу грам-положителни бактерии като *Clostridium* spp. и *Listeria monocytogenes* изглежда има изключително благоприятен ефект. Това е потвърдено в случай на използване на бактериофаг (ф3626) срещу *C. perfringens*, чийто спектър на лизогенна активност е на ниво от 22%, докато литичният ефект е 8%. В случай на комбинирано приложение на бактериофаги с муреин хидролаза се наблюдава литичен ефект срещу всички ($n = 51$) тествани щамове на *C. perfringens*. С оглед на факта, че бактериофагите елиминират бактериите *C. perfringens* главно чрез лизогения,

изглежда е необходимо допълването на фаговите препарати с ендолизини за продължаване на успешното лечение.

Бактерицидната ефективност на фагите е потвърдена и при борба с инфекции, индуцирани от *Listeria monocytogenes*, която както *Campylobacter* spp. или салмонелата е включена сред зоонотичните патогени, предизвикващи хранителни отравяния при хора, с висока смъртност от 30%. Прилагането на бактериофаги върху повърхността на продуктите от домашни птици, готови за консумация, намали броя на бактериите с 2,5 log единици върху продукт, съхраняван при 30° С само след 5 часа. По-късно тестване за *Listeria monocytogenes* в хранителни проби, при хладилно съхранение, също даде положителни резултати, тъй като патогенът не беше открит за период от 21 дни или използването на бактериофагова смес върху трупове на птици може напълно да елиминира *L. monocytogenes*.

Поради риска, възникнал от появата на инфекции от домашни птици, предизвикани от *L. monocytogenes*, както и от тяхната нарастваща лекарствена резистентност и усилия за ограничаване на употребата на антибиотици, международните и американските здравни организации се опитват да заменят антибиотиците с други препарати. Това доведе до одобрение на FDA² на 18 август 2006 г. на **102-LMP™, суспензия на бактериофаги, специфични за *L. monocytogenes*, като антибактериално средство срещу *L. monocytogenes***. Счита се, че този продукт успешно убива над 170 щамове на *Listeria* spp.

Основните пречки за използването на фаговата терапия при домашните птици

Въпреки че бактериофагите са открити за първи път преди повече от 100 години и въпреки значителните положителни аспекти на фаговата терапия, използването им в индустриална среда за отглеждане на животни е трудно поради две основни причини: първо, **способността да се идентифицират правилните фаги и инженерни решения, които да гарантират тяхната стабилност** в специфичните условия на индустриалното животновъдство.

Една от основните пречки за елиминирането на бактериите от домашните птици е, че са **необходими значителен брой фаги**, за да се адсорбират отделни гостоприемни клетки. Някои автори показват, че прилагането на фаги в по-ниски дози, напр. 102 PFU, не предостави статистически значима защита срещу инфекция с *E.coli*. Освен това, **превантивното лечение при фаговата терапия не попречи на колонизацията**.

В някои случаи защитен ефект се постига само при по-млади птици след високи (106 PFU) дози на прилагане на фаги. В много случаи ефикасността на фаговата терапия трябва да бъде увеличена чрез използването на висок титър бактериофаги за намаляване на колонизацията на салмонела чрез пасивна инфузия.

Допълнителна пречка при използването на фаговата терапия е, че колонизацията на пилешката клоака с *S. enterica* серотипове Enteritidis и Typhimurium се **инхибира само за 24 до 48 часа след фаговото лечение**. Поради тази причина изглежда необходимо да се определят оптималните срокове и доставка на бактериофагите в условия на птицевъдна промишленост в реалния живот.

Важен проблем при фаготерапията е, че са **подходящи само силно литични фаги**. Загриженост за безопасността е потенциалното отделяне на токсични протеини от лизираните бактерии. В някои случаи се знае, че **лизираните бактерии вътре в**

² Агенцията за контрол на храните и лекарствата е административна служба към Министерството на здравеопазването и социалната политика на САЩ

пациента отделят ендотоксини, които причиняват треска и понякога токсичен шок.

Освен това, използването на определени **фаги или фагови смеси с до голяма степен нехарактеризирани геноми изглежда опасно**. Само пълната характеристика и скринингът на фагите може да елиминира тези, които кодират токсични протеини или протеини, които позволяват умерено (интегративно) поведение на фагите.

Важен недостатък по отношение на безопасността са **имунните реакции**, предизвикани от фага. Всички фаги съдържат чужди протеини, които биха могли да предизвикат имуен отговор, който потенциално намалява ефективността на терапията или дори да причини **смърт вследствие на анафилактичен шок**.

Друг проблем е, че бактериофагите теоретично са способни да прехвърлят гени от една бактерия в друга. Следователно изследователите са загрижени, че ако бактериофагите трябва да бъдат широко приложени, те **биха могли да помогнат за разпространението на резистентни на антибиотици гени сред различни видове бактерии**. Това би катализирано кризата на антибиотичната резистентност, вместо да я реши.

За да се повиши безопасността на бактериофагите при елиминирането на патогени, може да се препоръча следното: **използването само на силни литични бактериофаги, а не на лизогенни фаги, преминаване към нелизиращи тайлоцини, ако токсичните протеини, освободени от бактериите, станат проблем; използването на бързо секвениране на ДНК за характеризирани на фагите, използвани в терапията, и предварително пресяване на пациенти за хипер-имунни реакции към специфичната фагова проба преди инжектирането, особено в цели стада**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все по-често наблюдаваното придобиване на антибиотична резистентност от бактериите налага нови стратегии за борба с тях. Резултатите от изследванията върху бактериофагите, показващи, че те могат да бъдат алтернативно средство за елиминиране на патогени, представляващи заплаха за хората и животните, оправдават продължаване на изследванията и разработването на препарати от фаги, особено с оглед на повишаващата се лекарствена резистентност на бактериите и ограниченията за използване на антибиотици. Разработването на адекватни препарати от фаги може в бъдеще да се окаже един от най-ефективните методи за борба с патогените за хора и животни бактерии, а също така ще позволи да се получат безопасни и без антибиотици продукти от животински произход.

Тъй като патогените, пренасяни с храна, са основна грижа за безопасността на храните, използването на фаговата терапия за справяне с бактериалните заболявания и насърчаване на безопасността на храните се очаква да се очертае като жизнеспособен подход в по-голям мащаб, особено в момент, когато резистентността към антибиотици представлява сериозен проблем за здравето.

В крайна сметка бактериофагите имат както положителни, така и отрицателни свойства, но имат голям потенциал за намаляване на употребата на антибиотици при домашните птици. Ясно е обаче, че птицевъдството отчаяно трябва да намери алтернатива на антибиотиките. Ето защо е от съществено значение научните изследвания да продължат да работят за подобряване на лечението с бактериофаги, особено след като бактериите, причиняващи болести, е по-трудно да развият резистентност към бактериофагите, отколкото към антибиотиките.

Дори в случай, че фагите не могат напълно да заменят антибиотиците, те могат да бъдат добро допълнение и могат да се използват в комбинация с тях – когато законодателството позволява използването на антибиотици. Настоящата ситуация предполага липсата на задълбочени изследвания като основен възпрепятстващ фактор при терапевтичната употреба на бактериофаги.

Използвана литература:

Bacteriophages role in poultry production; Matthew Wedzerai, Correspondent; Poultry World; Dec 16, 2019;

https://www.poultryworld.net/Specials/Articles/2019/12/Bacteriophages-role-in-poultry-production-513271E/?utm_source=tripolis&utm_medium=email&utm_term=&utm_content=&utm_campaign=poultry_world

Bacteriophages: Ensuring Safety of Poultry Animals; 12 February 2020; Opinion Share; Dr. Bhushan Bhavsar, Managing Director, Vetphage Pharmaceutical Pvt Ltd shares his views on emerging role of Bacteriophages in livestock & poultry; AgroSpectrum India <http://agrospectrumindia.com/opinion/101/386/bacteriophages-ensuring-safety-of-poultry-animals.html>

Hiding in microscopic sight: should the poultry industry replace antibiotics with bacteriophages?

November 17, 2019 by lorcanarnegie in 2019 SciComm Students. THE QUAGGA; Science Blog of the SciComm Students @ Natural History Museum, Zoological Society of London & University College London; <https://mresbec.wordpress.com/2019/11/17/hiding-in-microscopic-sight-should-the-poultry-industry-replace-antibiotics-with-bacteriophages/>



Други научни становища и актуална информация от областта на здравето, хуманното отношение и благосъстоянието на животните, антимикробната резистентност, както и оценка на риска по цялата хранителна верига може да намерите на сайта на Центъра за оценка на риска по хранителната верига:

<http://corhv.government.bg/>

<http://corhv.government.bg/?cat=27>

<http://corhv.government.bg/?cat=71>

Изготвил: д-р Мадлен Василева

Център за оценка на риска по хранителната верига

09.07.2020 г.